

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-081407
 (43)Date of publication of application : 21.03.2000

(51)Int.CI. G01N 27/327

(21)Application number : 11-180423 (71)Applicant : OMRON CORP
 (22)Date of filing : 25.06.1999 (72)Inventor : NAKAJIMA SATOSHI
 KUKI SEIJI
 SAKOTA YUSAKU
 ARAI MASATO
 OGURA TOSHIHIKO
 TOKITA MUNEO
 TAKIZAWA KOICHI
 FUKAO AKIHIRO
 TANAKA SHINYA

(30)Priority

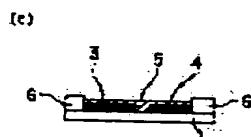
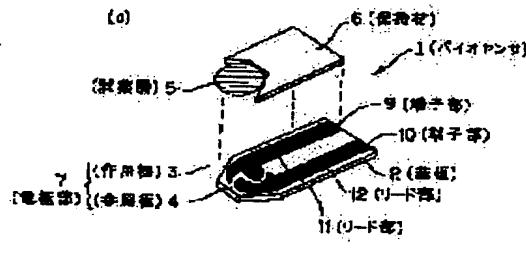
Priority number : 10195011 Priority date : 25.06.1998 Priority country : JP

(54) BIOSENSOR, ITS MANUFACTURE AND MEASURING METHOD USING BIOSENSOR

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a low-cost high-accuracy biosensor by simplifying its structure or manufacturing process.

SOLUTION: This biosensor 1 is formed by stacking a working electrode 3, a reference electrode 4 and a reagent layer 5 on one surface of a substrate 2, and is reinforced with a hold member 6. An electrode part 7 consisting of the working electrode 3 and the reference electrode 4 is formed at an end of integrated conductive members each made from the same material composed mainly of carbon. Lead parts 11, 12 for connecting the electrodes 3, 4 to terminals 9, 10 to be connected to a measuring device are sheathed with the hold member 6 made from polyethylene terephthalate in such a way that the terminals 9, 10 are exposed. A liquid containing at least an enzyme and low molecular compound as a hold-back agent is applied once and dried on the working electrode 3 and the reference electrode 4, so that the reagent layer 5 is formed thereon. During a steady level of blood sugar, a blood sample is dripped onto the reagent layer 5. It is also possible to disperse micro pieces with almost the same size as an erythrocyte into the reagent layer 5.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-81407

(P2000-81407A)

(43)公開日 平成12年3月21日 (2000.3.21)

(51)Int.Cl.⁷

G 0 1 N 27/327

識別記号

F I

G 0 1 N 27/30

マーク (参考)

3 5 3 Q

3 5 3 B

3 5 3 Z

審査請求 未請求 請求項の数20 O.L (全 21 頁)

(21)出願番号 特願平11-180423

(22)出願日 平成11年6月25日 (1999.6.25)

(31)優先権主張番号 特願平10-195011

(32)優先日 平成10年6月25日 (1998.6.25)

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000002945

オムロン株式会社

京都府京都市右京区花園土堂町10番地

(72)発明者 中嶋 聰

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地

株式会社オムロンライフサイエンス研究所内

(72)発明者 九鬼 清次

京都府京都市右京区花園土堂町10番地 オムロン株式会社内

(74)代理人 100085006

弁理士 世良 和信 (外1名)

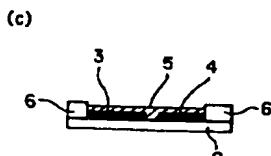
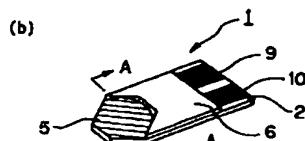
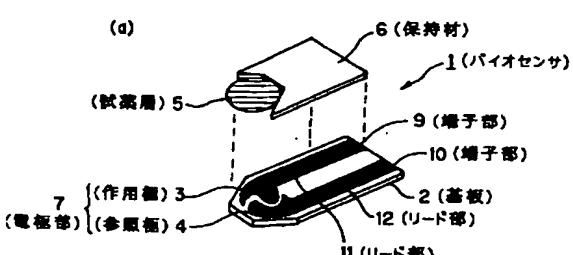
最終頁に続く

(54)【発明の名称】バイオセンサ、その製造方法及びバイオセンサを用いた測定方法

(57)【要約】

【課題】構成又は製造工程の簡略化により高精度で廉価なバイオセンサを提供する。

【解決手段】バイオセンサ1は、基板2の片面上に作用極3と参照極4、及び試薬層5が積層して形成され、保持材6で補強されている。作用極3と参照極4からなる電極部7はいずれも同じカーボンを主とする材料からなる一体の導電性部材の端部に設けられている。測定装置に接続される端子部9、10と作用極3、参照極4とを接続するリード部11、12をポリエチレンテレフタレートからなる保持材6により覆い、端子部9、10が露出している。作用極3及び参照極4上には、少なくとも酵素と保持剤としての低分子化合物を含む溶液を1回塗布、乾燥し、試薬層5を形成する。血糖の定量時には、血液試料を試薬層5に滴下する。試薬層中に赤血球とほぼ同じ大きさの微小片を分散させてもよい。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、

前記反応層を形成するために低分子化合物を添加したことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項2】 前記反応層は、少なくとも前記低分子化合物を含む層を有することを特徴とする請求項1記載のバイオセンサ。

【請求項3】 前記低分子化合物は、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物であることを特徴とする請求項1又は2記載のバイオセンサ。

【請求項4】 少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、

低分子化合物を含む前記反応層を1回の工程で形成することを特徴とするバイオセンサの製造方法。

【請求項5】 少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサであって、

前記電極系は少なくとも外部に開放された開口部を有する空間部に配置されており、前記開口部から毛管現象によって前記液体試料を空間部内に吸引するバイオセンサの製造方法において、

前記電極系を備えた空間部を形成した後に、

前記反応層の成分を含む液体を前記開口部から毛管現象によって吸引し固化させて反応層を形成することを特徴とするバイオセンサの製造方法。

【請求項6】 少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサであって、

前記電極系は少なくとも外部に開放された開口部を有する空間部に配置されており、前記開口部から毛管現象によって前記液体試料を空間部内に吸引するバイオセンサにおいて、

前記電極系を備えた空間部を形成した後に、前記反応層の成分を含む液体を前記開口部から毛管現象によって吸引し固化させて反応層を形成したことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項7】 作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、

前記参照極に対して前記作用極に所定の電圧を印加した場合の両極間の電流を検出することにより、前記該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサであって、

前記作用極及び参照極と、前記作用極及び参照極に電圧を印加するとともに電流を取り出すための端子部と、前記作用極、参照極とそれぞれの端子部とを接続するリード部とを同一材料からなる薄膜状の部材によって形成したバイオセンサを用いた測定方法において、

前記参照極に対する作用極の所定の電圧に、前記端子部及びリード部の抵抗によって生じる電圧降下分を加えて、前記端子部に印加することを特徴とするバイオセンサを用いた測定方法。

【請求項8】 絶縁性の支持部材上に、

少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、

前記支持部材を補強するための保持部材を有し、

前記導電性部材のうち前記電極系に隣接する部位を前記保持部材によって液密に覆ったことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項9】 絶縁性の支持部材上に、

少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記支持部材を補強するための保持部材を有し、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、

前記支持部材上に形成された前記導電性部材のうち前記電極系に隣接する部位を前記保持部材によって液密に覆うことを特徴とするバイオセンサの製造方法。

【請求項10】 少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供

給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、前記反応層に微小片を含むことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項11】少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、

前記反応層に微小片及び低分子化合物を含むことを特徴とするバイオセンサ。

【請求項12】前記微小片は、血球とほぼ同程度の大きさを有することを特徴とする請求項10又は11記載のバイオセンサ。

【請求項13】前記微小片は、球形またはこれに類する形状を有することを特徴とする請求項10又は11記載のバイオセンサ。

【請求項14】前記微小片は、比重が1.0以上であることを特徴とする請求項10又は11記載のバイオセンサ。

【請求項15】前記反応層に含まれる微小片は、少なくとも2種類以上であることを特徴とする請求項10又は11記載のバイオセンサ。

【請求項16】前記低分子化合物は、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物であることを特徴とする請求項11記載のバイオセンサ。

【請求項17】少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、微小片を含む前記反応層を1回の工程で形成することを特徴とするバイオセンサの製造方法。

【請求項18】少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、

前記電極系上に予め微小片を含む層を形成させた後に、前記反応層を形成することを特徴とするバイオセンサの製造方法。

【請求項19】前記反応層に含まれる微小片は、少な

くとも2種類以上であることを特徴とする請求項17又は18記載のバイオセンサの製造方法。

【請求項20】少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、

少なくとも酵素を含む反応層とを備え、

前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、前記電極系上に少なくとも1種類の微小片を含む層を形成した後に、前記微小片とは異なる、少なくとも1種類の微小片を含む前記反応層を形成することを特徴とするバイオセンサの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、さまざまな物質が混在する液体試料中の特定成分を定量するバイオセンサ、特に、微量な試料で簡便に測定ができ、量産容易で廉価な小型のブレーナ型のバイオセンサ、その製造方法及びバイオセンサを用いた測定方法に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、血液や尿等の生体の液体試料から特定の成分を定量するためにバイオセンサが提唱され、例えば、特定成分として血液中のグルコース（以下、「血糖」という。）を定量するために用いられている。近年では、個人が自分で血糖をチェックするために、操作が簡単でランニングコストが安く高精度の血糖用バイオセンサが求められており、その結果、微量な血液を希釈等の前処理操作が不要で短時間に定量でき、測定ごとの使い捨てタイプの血糖用ブレーナ型バイオセンサが提案されている。

【0003】（第1の従来技術）このようなバイオセンサとして図12に分解斜視図で示すものがある。図13(a)～(e)はこのバイオセンサ101の製造方法を示す。

【0004】まず、絶縁性基板102を用意し（図13(a)）、端子部109a, 110aと電極接触部109b, 110bとを有するリード部109, 110を銀や金等の金属含有導電性ペーストで形成し（13図(b)）、次にリード部109, 110の電極接触部109b, 110b上にカーボンが好適である電極部103, 104をスクリーン印刷法等で形成する（13図(c)）。

【0005】次に、リード部109, 110及び電極部103, 104の一部を絶縁膜106で被覆し、電極部107と端子部109a, 110aを露出させる（図13(d)）。当該絶縁膜106としては、熱硬化型あるいは紫外線硬化型のものがよく用いられる。

【0006】次に、露出した電極部107を少なくとも酵素あるいは酵素と電子伝達物質を含む試薬層105で

被覆し(図13(e))、プレーナ型バイオセンサ101を得ていた。

【0007】試薬層105の一般的な構成としては、電極部107側の第1層として、セルロースで代表される親水性高分子層を形成し、次に当該親水性高分子層の第1層上に第2層として、酵素、または、酵素と第1層と同じ親水性高分子の混合、あるいは、必要により酵素と電子伝達物質の混合、酵素と第1層と同じ親水性高分子と電子伝達物質とを混合させた層を形成させたものとなっている。

【0008】さらに、上述の第2層上に第3層として両媒性脂質や高分子物質を塗布したもの、上述の第2層を第1層とし第2層に両媒性脂質や高分子物質を塗布したもの、酵素と電子伝達物質とを異なる層に含有させたもの、酵素と電子伝達物質との間にさらに高分子層を設けたもの、その他これらを組み合わせたものが工夫され、4層から5層の試薬層も提案されている。これらの試薬層の形成は、積層すべき物質を溶解させた溶液を調整し、当該溶液を塗布し乾燥させている。

【0009】このような親水性高分子層を形成する主な目的は、試料中の異物、例えば血液中の血球や蛋白質などが電極上に吸着することを防ぐ、あるいは吸着するまでの時間を遅延させることにある。

【0010】(第2の従来技術)また、このようなバイオセンサとして特開平9-159644号公報に記載されているようなものがある。

【0011】図14(a)は分解斜視図、図14(b)は外観図、図14(c)は図14(b)のF-F線断面図である。

【0012】同図のプレーナ型バイオセンサ111は、2枚の絶縁性基板112及び113がスペーサ114を介して酵素を含む試薬層115が面する空間部116を構成しており、試薬層115の下層には互いに入り込んだ歯状の2対の電極117が設けられ、リード118と露出する接続端子119を有している。導入孔121から血液等の液体試料を空間部116に導入し、空間部116内の気体を排出孔122から排出する。

【0013】図15はバイオセンサ111の製造方法を示す。

【0014】まず、図15(a)のように絶縁性基板112を用意し、接続端子119も兼用する一対のリード118を形成する(図15(b))。次に、一対のリード118の上に電極117を形成する(図15(c))。さらに、絶縁層120(図15(d))、電極117上に試薬層115(図15(d))、スペーサ114(図15(f))、カバーシートである絶縁性基板113(図15(g))を順次形成、装着し、プレーナ型バイオセンサ111を得る。試薬層115は上述のバイオセンサと同様に形成する。

【0015】(第3の従来技術)また、このようなバイ

オセンサとしては、特公平6-10662号に記載されているようなものがある。

【0016】図16はバイオセンサ131の分解斜視図である。

【0017】バイオセンサ131では、絶縁膜136から露出する対極133a、測定極134a、参照極135a上に酵素を含浸させた多孔体138を保持枠137によって保持しており、血液等の液体試料を多孔体138に滴下して定量する。図17はバイオセンサ131の製造方法を示す。

【0018】まず、絶縁性基板132を用意し(図17(a))、基板132上にカーボンを主体とする導電性樹脂をスクリーン印刷によって印刷し、対極133a、測定極134a、参照極135aとそのリード部133b、134b、135b、さらに端子部133c、134c、135cを形成する(図17(b))。さらに電極上に絶縁膜136をスクリーン印刷により形成し、該絶縁膜136の窓より対極133a、測定極134a、参照極135aからなる電極部の一部が露出している(図17(c))。

【0019】次に、電極部上に孔を有する保持枠137を絶縁層136に接着し(図17(d))、保持枠の孔に酵素を含浸させた多孔体138を保持させて電極部を覆う(図17(e))。

【0020】(第4の従来技術)また、特公平6-10662号公報には、バイオセンサ141も記載されている。

【0021】図18はバイオセンサ141の分解斜視図であり、バイオセンサ131とほぼ同様の構成であるが、電極部の構成が異なる。バイオセンサ131と同様の構成については同様の符号を用いて説明を省略する。

【0022】図19はバイオセンサ141の製造方法を示す。

【0023】まず、絶縁性基板132を用意し(図19(a))、基板132上にスクリーン印刷により導電性の銀ペーストにて、対極のリード部133b、測定極のリード部134b、参照極のリード部135bを形成し、同時に入出力端子の対極端子133c、測定極端子134c、参照極端子135c及び対極の電極接続部133d、測定極の電極接続部134d、参照極の電極接続部135dを形成する(図19(b))。電極部として、スクリーン印刷によりカーボンペーストを印刷し、対極143、測定極144、参照極145を形成する(図19(c))。

【0024】絶縁膜136をスクリーン印刷により形成し、該絶縁膜136の窓より対極143、測定極144、参照極145の一部を露出させ(図19(d))、以降はバイオセンサと同様に形成する(図19(e)、(f))。

【0025】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述のバイオセンサ101のような試薬層の構成及び製造方法には、次のような問題点がある。

【0026】まず、カルボキシセルロースがよく用いられる親水性高分子層の形成は高分子であるがゆえに一様に溶解するのに時間を要し、その溶液は粘性があり扱いにくいでなく、塗布時に気泡を混入しやすく、一旦混入した気泡は除去困難である。また、乾燥後も緻密で平坦な「膜」状ではなく、触ると粉末が離脱してしまう再結晶状態のような感があり、製膜後も容易に剥離しやすく、その後の取り扱いも煩雑である。このような理由から膜厚のコントロールは非常に困難であり、このことは試料中の異物が電極上に吸着することを防ぐ効果にもセンサ間で差異を生じることになり、結果としてバイオセンサの精度の悪化につながる。従って、このような試薬層の形成には、膜厚を一定に製造するためのノウハウの蓄積と熟練を要し、乾燥時等は厳重な管理が必要とされる。当該試薬層膜の工程チェックの検査経費も決して無視できないものになっていた。

【0027】また、絶縁性基板上にカーボンを主体とする導電性樹脂のスクリーン印刷によって電極部とそれとのリード部、端子部を一体に形成した測定極と対極との2電極方式とすると、カーボン電極の抵抗が高く、電極部に実際に印加される電位が不安定となり易いため、バイオセンサ131のように対極133a、測定極134a、参照極135aからなる3電極方式を採用して電極間の電位を補正したり、バイオセンサ141のようリード部及び端子部を電極部とは異なる低抵抗材料にて形成している。

【0028】しかしながら、3電極方式とすれば、センサ自体のサイズが大型化するとともに電圧補正用アンプの追加等により回路構成も複雑化してコストが高くなってしまう。一方、リード部及び端子を電極部とは異なる材料にて形成しても、別材料の使用や工程の追加によってコストが高くなってしまう。

【0029】また、バイオセンサ101、111、131、141はいずれも、絶縁膜を不可欠な構成としており、製造工程中にも絶縁膜の製膜工程を有している。当該絶縁膜の形成は、コストアップになるだけでなく、センサの製造工程を極めて煩雑にし、細心の注意を要するものにしている。すなわち、当該絶縁膜によって反応に関与する電極の面積を規定しているので、電極間の出力のばらつきが少ない高精度のバイオセンサを得るためにも、電極間の反応面積に差異があってはならず、形成時の絶縁膜の欠け、「ずれ」やピンホールを皆無にしなければならないだけでなく、リード部を電極反応に関与させないために僅かでもリード部を露出させることなく被覆しなければならない。さらに、当該絶縁膜は熱硬化型あるいは紫外線硬化型であるが、形成時に発生するガスなどの揮発物が電極露出部に付着しないよう厳重な管理

が必要とされる。当該絶縁膜の形成工程のチェック検査費用も決して無視できないものとなっていた。

【0030】本発明は、かかる従来技術の課題を解決するためになされたものであって、その目的は、製造工程及び構成の簡略化により高精度で廉価なバイオセンサを提供することにある。

【0031】

【課題を解決するための手段】上記目的を達成するため第1の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、前記反応層を形成するために低分子化合物を添加したことを特徴とする。

【0032】このように少なくとも酵素を含む反応層を形成するために低分子化合物を添加すれば、反応層を容易に層状あるいは膜状に形成することができる。従つて、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異の少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。また、低分子化合物は反応層を固化して形成する以前の液体の状態で溶解し易く、反応層を形成したのちでも血液等の液体試料の溶解が高分子化合物を添加した場合に比べて早いので測定に要する時間を短縮することができる。

【0033】低分子化合物としては、分子量がほぼ1000以下の化合物から、酵素との反応性等を考慮して適宜選択することができる。

【0034】第2の発明は、第1の発明において、前記反応層は、少なくとも前記低分子化合物を含む層を有することを特徴とする。

【0035】反応層を低分子化合物を含む1層に形成してもよいし、反応層を複数の層から形成し、そのうちに低分子化合物を含む層を含むようにしてもよい。

【0036】第3の発明は、第1又は第2の発明において、前記低分子化合物は、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物であることを特徴とする。

【0037】低分子化合物としては、酵素や液体試料等に応じて適宜選択すればよいが、このようなものとして、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物がある。但し、反応層に添加できる低分子化合物はこれに限られない。

【0038】第4の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定

成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、低分子化合物を含む前記反応層を1回の工程で形成することを特徴とする。

【0039】このように低分子化合物を含む反応層を1回の塗布や印刷等の工程により形成するようにすれば、製造工程を簡略化することができる。低分子化合物を添加すれば、反応層を容易に層状あるいは膜状に形成することができるので、1回の工程で反応層を形成することができ、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異の少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。また、低分子化合物は反応層を固化して形成する以前の液体の状態で溶解し易く、反応層を形成したのちでも血液等の液体試料の溶解が高分子化合物を添加した場合に比べて早いので測定に要する時間を短縮することができる。

【0040】第5の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサであって、前記電極系は少なくとも外部に開放された開口部を有する空間部に配置されており、前記開口部から毛管現象によって前記液体試料を空間部内に吸引するバイオセンサの製造方法において、前記電極系を備えた空間部を形成した後に、前記反応層の成分を含む液体を前記開口部から毛管現象によって吸引し固化させて反応層を形成することを特徴とする。

【0041】このように、開口部を反応層の成分を含む液体に接触させて、毛管現象によって吸引させて固化されば、反応層を容易に形成することができるので、製造工程を簡略化して、廉価なバイオセンサを提供することができる。また、電極系や空間部等の部分を形成した後に反応層を形成することができるので、反応層が熱や薬品等の影響を受けることがなく、高精度のバイオセンサを提供することができる。

【0042】このような製造方法によって製造できるプレーナ型バイオセンサとしては、絶縁性のフィルム等の膜状部材を空間形成部材を介して微小間隙を隔てて対向して配置し、この膜状部材の対向面の少なくともいずれか一方に電極系を設けたものがある。このとき、空間部は電極系が形成された対向面間に形成され、この空間部を構成する膜状部材の端部が開口部を形成する。開口部は微小間隙を隔てて対向する膜状部材から構成されるので、開口部を液体に接触させれば、この液体を毛管現象により空間部内に吸引することができる。従って、膜状部材及び空間形成部材を接合等することにより、電極系を含む空間部を予め形成しておき、開口部を反応層の成分を含む液体に接触させれば、毛管現象により空間部内に吸引することができるので、これを固化させることにより、空間部内に電極系と反応層からなる感応部を簡易に形成することができる。

に吸引することができるので、これを固化させることにより、空間部内に電極系と反応層からなる感応部を簡易に形成することができる。

【0043】第6の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサであって、前記電極系は少なくとも外部に開放された開口部を有する空間部に配置されており、前記開口部から毛管現象によって前記液体試料を空間部内に吸引するバイオセンサにおいて、前記電極系を備えた空間部を形成した後に、前記反応層の成分を含む液体を前記開口部から毛管現象によって吸引し固化させて反応層を形成したことを特徴とする。

【0044】このように、開口部を反応層の成分を含む液体に接触させて、毛管現象によって吸引させて固化されば、反応層を容易に形成することができるので、製造工程を簡略化して、廉価なバイオセンサを提供することができる。また、電極系や空間部等の部分を形成した後に反応層を形成することができるので、反応層が熱や薬品等の影響を受けることがなく、高精度のバイオセンサを提供することができる。

【0045】このような構成のプレーナ型バイオセンサとしては、絶縁性のフィルム等の膜状部材を空間形成部材を介して微小間隙を隔てて対向して配置し、この膜状部材の対向面の少なくともいずれか一方に電極系を設けたものがある。このとき、空間部は電極系が形成された対向面間に形成され、この空間部を構成する膜状部材の端部が開口部を形成する。開口部は微小間隙を隔てて対向する膜状部材から構成されるので、開口部を液体に接触させれば、この液体を毛管現象により空間部内に吸引することができる。従って、膜状部材及び空間形成部材を接合等することにより、電極系を含む空間部を予め形成しておき、開口部を反応層の成分を含む液体に接触させれば、毛管現象により空間部内に吸引することができるので、これを固化させることにより、空間部内に電極系と反応層からなる感応部を簡易に形成することができる。

【0046】第7の発明は、作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、前記参照極に対して前記作用極に所定の電圧を印加した場合の両極間の電流を検出することにより、前記該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサであって、前記作用極及び参照極と、前記作用極及び参照極に電圧を印加するとともに電流を取り出すための端子部と、前記作用極、参照極とそれぞれの端子部

とを接続するリード部とを同一材料からなる薄膜状の部材によって形成したバイオセンサを用いた測定方法において、前記参照極に対する作用極の所定の電圧に、前記端子部及びリード部の抵抗によって生じる電圧降下分を加えて、前記端子部に印加することを特徴とするバイオセンサを用いた測定方法。

【0047】作用極、参照極、それぞれのリード部及び端子部をカーボンペーストのスクリーン印刷等のように同一材料からなる薄膜状の部材によって形成すれば、リード部及び端子部の抵抗が高く、作用極及び参照極にかかる電位が不安定となり、測定精度に影響が生じるが、液体試料と酵素との反応による電気化学現象を検知するために必要な所定の電圧を端子部に加えるのではなく、この所定の電圧に端子部及びリード部の抵抗によって生じる電圧降下分を加えて、端子部に加えることにより、作用極・参照極間には所定の電圧が安定して印加されるようになり、装置を複雑化、大型化せることなく、高精度の測定が可能となる。また、作用極、参照極、それぞれのリード部及び端子部を同一材料からなる薄膜状の部材によって形成すれば、製造コストを低減することができるので、廉価で高精度のバイオセンサを提供することができる。

【0048】第8の発明は、絶縁性の支持部材上に、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、前記支持部材を補強するための保持部材を有し、前記導電性部材のうち前記電極系に隣接する部位を前記保持部材によって液密に覆ったことを特徴とする。

【0049】このように、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材のうち電極系に隣接する部位を保持部材によって液密に覆うようにすれば、液体試料を感応部に供給しても、導電性部材の電極系以外の部位に接触して電気化学現象の検知に影響することはないので、従来必要であった絶縁層、絶縁膜が不要となり、製造コストを低減することができる。また、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異が少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。

【0050】センサの小型化等のために絶縁性の支持部材を薄肉化する場合に、支持部材の補強が必要となるので、補強のための保持部材に絶縁機能を持たせることにより、絶縁層、絶縁膜の形成を不要としているが、バイオセンサの構成に応じて、他の機能を有する部材に絶縁機能を持たせることにより、同様の効果を得ることができる。

【0051】第9の発明は、絶縁性の支持部材上に、少

なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記支持部材を補強するための保持部材を有し、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、前記支持部材上に形成された前記導電性部材のうち前記電極系に隣接する部位を前記保持部材によって液密に覆うこととする。

【0052】このように、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材のうち電極系に隣接する部位を保持部材によって液密に覆うようにすれば、液体試料を感応部に供給しても、導電性部材の電極系以外の部位に接触して電気化学現象の検知に影響することはないので、従来必要であった絶縁層、絶縁膜の形成工程が不要となり、製造工程を簡易化し、製造コストも低減することができる。これに伴う量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異が少ない高精度のバイオセンサを生産できる。

【0053】保持部材によって電極系に隣接する部位を覆う場合に、接着剤による接合したり、保持部材を支持部材に、あるいは支持部材を保持部材に圧入したりすることにより、液密に覆うことが可能となるが、このような方法に限られない。

【0054】第10の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、前記反応層に微小片を含むことを特徴とする。

【0055】このようにすれば、反応層に微小片を添加することによって、電極系に試料中の異物が付着して反応電流が小さくなることを一様に防ぎ、基質の濃度に比例した反応電流を精度よく検知することができ、個体間の差異を極めて小さいものとすることができます。

【0056】第11の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサにおいて、前記反応層に微小片及び低分子化合物を含むことを特徴とする。

【0057】このように少なくとも酵素を含む反応層を形成するために低分子化合物を添加すれば、反応層を容易かつ一様に形成することができる。また、低分子化合物を添加した反応層は、血液などの液体試料による溶解が高分子化合物を添加した場合に比べて早いので、測定

に要する時間を短縮することができる。さらに、反応層に微小片を添加しているので、電極系に試料中の異物が付着して反応電流が小さくなることを一様に防ぐことができ、基質の濃度に比例した反応電流を精度よく検知することができ、個体間の差異を極めて小さいものとすることができます。従って、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異の少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。低分子化合物としては、分子量がほぼ1000以下の化合物から、酵素との反応性等を考慮して適宜選択することができる。

【0058】第12の発明は、第10又は11の発明において、前記微小片が、血球とほぼ同程度の大きさを有することを特徴とする。

【0059】例えば、血液中の赤血球とほぼ同程度の大きさの微小片を用いることによって、血液試料中の赤血球が電極系上に吸着されるのを有效地に防止することができる。但し、液体試料中の電極系上に吸着されやすい物質の大きさに応じて、微小片の大きさを適宜選択できることは当然である。

【0060】第13の発明は、第10又は11の発明において、前記微小片は、球形またはこれに類する形状を有することを特徴とする。

【0061】このようにすれば、個々の微小片の大きさや形状を容易にそろえることができ、電極系上への異物の吸着防止効果をさらに高めることができる。球形に類する形状としては偏平球形、橢円球形等があるが、これに限られない。

【0062】第14の発明は、第10又は11の発明において、前記微小片は、比重が1.0以上であることを特徴とする。

【0063】このようにすれば、微小片を反応層内にあるいは電極系上に均一にかつ安定的に分散させて形成することができる。

【0064】第15の発明は、第10又は11の発明において、前記反応層に含まれる微小片は、少なくとも2種類以上であることを特徴とする。

【0065】例えば、異なる大きさを有する2種類以上の微小片を用いて微小片間の隙間を密にすることにより、あるいは複数の微小片層を形成することにより、電極系上への異物の付着防止効果をさらに高めることができる。

【0066】第16の発明は、第11の発明において、前記低分子化合物が、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物であることを特徴とする。

【0067】このように、低分子化合物としては、前記低分子化合物が、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物を用いることができるが、これ

らに限られるものではない。

【0068】第17の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、微小片を含む前記反応層を1回の工程で形成することを特徴とする。

【0069】このようにすれば、反応層を形成する以前の段階で、予め微小片を均一に分散させてから反応層を形成することができる。従って、一回の工程で微小片を含む反応層を形成することができ、しかも反応層中に含まれる微小片の数や分布状態を一定にすることができるので、試料中の異物の電極系上への吸着を防止する効果も一定となり、極めて高精度のバイオセンサを効率的に大量に、かつ廉価で提供することができる。

【0070】第18の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、前記電極系上に予め微小片を含む層を形成させた後に、前記反応層を形成することを特徴とする。

【0071】このように微小片を電極系上に予め形成しておくことにより、試料中の異物の電極系上への吸着を防止する効果を向上させることができ、より高精度のバイオセンサを供給することができる。

【0072】第19の発明は、第17又は18の発明において、前記反応層に含まれる微小片は、少なくとも2種類以上であることを特徴とする。

【0073】例えば、異なる大きさを有する2種類以上の微小片を用いて微小片間の隙間を密にすることにより、電極系上への異物の付着防止効果をさらに高めることができる。

【0074】第20の発明は、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系と、少なくとも酵素を含む反応層とを備え、前記電極系と前記反応層とを含む感応部に液体試料を供給し、該液体試料と前記酵素との反応による電気化学現象を前記電極系で検知して前記液体試料中の特定成分の濃度を測定するバイオセンサの製造方法において、前記電極系上に少なくとも1種類の微小片を含む層を形成した後に、前記微小片とは異なる、少なくとも1種類の微小片を含む前記反応層を形成することを特徴とする。

【0075】このようにすれば、複数の微小片層を形成することにより、試料中の異物の電極系上への吸着を防止する効果をさらに向上させることができる。

【0076】

【発明の実施の形態】以下、本発明を図示の実施形態に基づいて説明する。

【0077】(第1の実施形態) 図1に本発明の第1の実施形態に係るプレーナ型バイオセンサを示す。図1

(a) は分解斜視図、図1 (b) は外観図、図1 (c) は図1 (b) のA-A断面図である。

【0078】バイオセンサ1は、ポリエチレンテレフタレート製の絶縁性フィルムからなる基板2の片面上に作用極3と参照極4、及び試薬層5が積層して形成され、保持材6で補強されている。作用極3と参照極4からなる電極部(電極系)7はいずれも同じカーボンを主とする材料からなる一体の導電性部材の端部に設けられている。測定装置に接続される端子部9、10と作用極3、参照極4とを接続するリード部11、12をポリエチレンテレフタレートからなる保持材(保持部材)6により液密に覆い、端子部9、10が露出している。作用極3及び参照極4上には、少なくとも酵素と保持剤としての低分子化合物を含む溶液を1回塗布あるいは滴下して、乾燥し、試薬層(反応層)5を形成する。血糖の定量時には、液体試料としての血液試料を試薬層5に滴下すればよい。本実施形態では、保持材6によって基板2の電極部7側に露出した領域に電極部7及び試薬層5からなる感応部が形成されている。

【0079】なお、バイオセンサ1の形状は図示のものに限定されず、基板2、作用極3、参照極4、保持材6の材料及び形成方法は、公知の材料、形成方法より適したものを選択することができる。

【0080】例えば、基板2及び保持材6の材料としては、上述のポリエチレンテレフタレート以外に、ポリエチレンナフタレート、ポリエチレンサルファイド、ポリカーボネイト、ポリアリルレート、ポリエーテルサルファイド、ポリイミド等からなる樹脂シート、さらには、プラスチック、セラミックス、ガラス薄板、紙等から選択することができる。

【0081】また、作用極3、参照極4は量産に適したスクリーン印刷法で形成したが、白金、金、銀、塩化銀、鉄、亜鉛、ニッケル、パラジウム等の電極材料を蒸着法、スパッタリング法、メッキ法、イオンプレーティング等の薄膜形成法でも製造できる。本実施形態のように作用極3、参照極4、それぞれのリード部11、12及び端子部9、10を同一部材にて形成すれば、形成工程を簡略化して製造コストを低減することができる。

【0082】また、試薬層5の酵素は、被定量物質によって適宜選択する必要があり、グルコースオキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼ、ウリカーゼ、ビルビン酸オキシダーゼ等が挙げられる。試薬層5を容易に層状に形成するための保持剤は低分子化合物で、好ましくは、単糖類、二糖類及び三糖類から選ばれる1種の化合物または2種以上の混合物、あるいは、アミノ酸から選ばれる1種の化合物、または2種以上の混合物である。

なお、言及するまでもないが、酵素反応に関与する物質、例えば、グルコースオキシダーゼを酵素に用いた際のブドウ糖(グルコース)は保持剤には採用できない。また、試薬層5へは、電極反応によっては酵素だけではなく、フェリシアン化カリウムやフェロセン化合物、p-ベンゾキノン等の電子伝達物質の添加が必要である。当該試薬層5の形成は、通常、滴下した試薬液の乾燥によって行うが、スクリーン印刷法等も適宜選択可能であり、さらに強固な膜化のために適切な低分子化合物を添加することも可能である。

【0083】保持材6は、本実施形態では接着剤にて装着した。保持材6によってリード部11、12を液密に覆うことにより、リード部11、12が酵素と試料との反応による電気化学現象に関与して測定に影響を及ぼすことはない。

【0084】上述のように、本発明においては、基板2、保持材13、電極の材料、形状、厚さ等は限定されるものではなく、プレーナ型酵素電極の用途、使用態様に応じて適宜選定、設定すればよい。電極部7、リード部11、12、端子部9、10の少なくともいずれかを別材料にて形成するようにしてもよい。

【0085】(実施例) 第1の実施形態の実施例として、血糖用バイオセンサについて説明する。

【0086】まず、基板2として長さ20mm、幅6mmで、一端が台形状となる略矩形状に裁断したポリエチレンテレフタレート厚さ180μmを準備し、片面上に作用極3、参照極4を形成する。

【0087】次に、ポリエチレンテレフタレート厚さ250μmからなる保持材6を接着剤で基板2上に装着し、電極部7及び端子部9、10を露出させる。保持材6は、電極部7側が切り欠かれ、切り欠かれた端辺は、基板2の電極部7側の台形状の各端辺とほぼ平行であり、略六角形の空間を形成する。

【0088】次に、電極部7上に少なくとも試薬液5μlを滴下し、50°C 1時間乾燥させて試薬層5とする。試薬液の組成は、酵素グルコースオキシダーゼ0.2%，電子伝達物質フェリシアン化カリウム1.0%，支持材トレハロース2.0%である。

【0089】図2は、バイオセンサ1を用いて測定を行う測定装置の主要部の概略構成を示すブロック図である。

【0090】作用極3に接続する端子部9は、出力を抵抗21を介して反転入力端子に帰還させ、非反転入力端子を接地したオペアンプ22からなるI-V変換部23の反転入力端子に接続されている。作用極によって検出された電流はI-V変換部23によって電圧に変換される。この電圧はA-D変換回路24によってデジタル信号に変換されて、CPU、メモリ等からなる制御回路25に入力される。

【0091】参照極4に接続する端子部10は、出力を

反転入力端子に帰還させたオペアンプ26からなるバッファ回路27の出力に接続されており、非反転入力端子に入力される電圧はスイッチ28により28a, 28bに切り替えられるようになっている。このスイッチ28は制御回路25からの信号により電圧の切替を行う。

【0092】制御回路25には、バイオセンサ1の測定装置への装着の有無を検出するセンサ検出部29及び測定結果等の情報を表示する表示部30が接続されている。

【0093】上述のように製造した血糖用プレーナ型バイオセンサ1を測定装置に装着し、スイッチ28を28aに切り替え、予め参照極4に接続する端子部10に対して作用極3に接続する端子部9に0.1Vの電圧を印加しておき、試薬層5に血液を滴下する。酵素反応が開始し電極反応電流が検出されるとスイッチ28を切り替えて非反転入力端子に電圧を印加しない状態とする。酵素反応開始から10秒後に端子部10に対して端子部9に電圧0.6Vを印加し、印加してから5秒後又は10秒後の電極出力により血糖を定量する。

【0094】測定条件は、酵素や液体試料に応じて適宜設定することができ、上述の条件に限られるものではない。

【0095】このように試薬液に低分子化合物を添加することにより、試薬層を容易に層状あるいは膜状に形成することができるので、1回の工程でも緻密で平坦な試薬層を容易に形成することができ、従来必要であった膜厚のコントロール等も不要となり、製造工程が簡略化される。また、均一な面積の試薬層を容易に形成することができるので、個体間のばらつきの少ない高精度のバイオセンサを提供することができる。また、試薬層を1層とすることによっても、複数層の試薬層を形成する場合に比べて煩雑で時間を要する工程を省略できるので、製造工程が簡略化され、製造コストを低減できるとともに、量産を容易かつ効率的に行うことができる。さらに、試薬液に低分子化合物を添加することにより、血液の溶解も早くなるので、測定時間も短縮することができる。

【0096】(第2の実施形態) 図3(a)は本発明の第2の実施形態に係るプレーナ型バイオセンサ31の上面図であり、図3(b)は図3(a)のB-B断面図である。図4はバイオセンサ31の製造方法を説明する図である。

【0097】第1の実施形態と同様の構成については同様の符号を用いて説明を省略する。

【0098】まず、バイオセンサ31の構成及び製造方法について説明する。

【0099】このバイオセンサ31では、ポリエチレンテレフタレートからなる絶縁性のフィルムの基板2上にスクリーン印刷法によりカーボンペーストを印刷して熱乾燥又はUV照射により硬化させて電極部7、端子部

9, 10, リード部11, 12を一体に形成している(図4(a))。端子部9, 10は測定装置に接続されて検知信号の出力等を行う部分であり、作用極3及び参照極4からなる電極部7は試薬と液体試料との反応による電気化学現象を検知する部分であり、リード部11, 12は端子部9, 10と電極部7とを接続する部分である。

【0100】基板2は一端が半円形状に形成された略矩形をなす。電極部7は半円形状の端部近傍に形成される。

【0101】次に、電極部7及び端子部9, 10を除くリード部11, 12を絶縁膜32で覆い、各領域を明確化した(図4(b))。この絶縁膜32は、絶縁性ペーストを印刷し、熱乾燥又はUV照射により硬化させて形成する。絶縁膜32によって電極部側は半円板状に基板面が露出している。

【0102】次に、絶縁膜32上に空間形成膜(空間形成部材)33とカバー膜(膜状部材)34を接着する(図4(c))。図4(d)に絶縁膜32上に空間形成膜33とカバー膜34とを接着した状態を示す。空間形成膜33は略矩形状であり、カバー膜34は基板2とほぼ同形・同大であり、基板2と同様の材料で形成する。空間形成膜33は、基板2の半円板状に電極部7が露出するように接着する。カバー膜34は基板2に対向するように接着する。カバー膜34の端子部側端部は空間形成膜33の端部に合わせて切断する等して端子部9, 10を露出させる。空間形成膜33及びカバー膜34の端子部側端部は測定装置本体の構成に適合するよう適宜形成すればよい。

【0103】基板2及びカバー膜34の先端部はともにほぼ同大の半円形状に形成されており、基板2、空間形成膜33及びカバー膜34によって形成される空間部35は高さ約0.15mm、半径3mmの扁平な略半円柱形状の空間であり、基板2及びカバー膜34の半円形端部2a, 34aとの間に形成された開口部36の開口長は約10mmであり、測定に必要な試料量は約2μlである。

【0104】次に、開口部36の一部を試薬液37に接触させる(図4(e))。試薬液は毛管現象によって開口部36から空間部35へと吸引され、空間部35内に充填される。このようにして空間部35に充填された試薬液を乾燥させることにより、試薬層5を形成する。試薬液37はグルコース酸化酵素(グルコースオキシダーゼ、GOD)0.1%と電子伝達物質のフェリシアン化カリウム2%と親水性低分子のフルクトース1.0%の混合溶液であり、温度23°C、湿度50%の環境下で乾燥させた。本実施形態では、電極部7と空間部35に形成された試薬層5によって感応部が構成される。

【0105】このようにすれば、試薬層の形成工程を簡略化することができ、廉価なバイオセンサを提供するこ

とができる。また、バイオセンサの他の部分を組み立てた後に試薬層を形成するので、試薬層が熱や薬品等の影響を受けることもなく、高精度のバイオセンサを提供することができる。

【0106】以下に、バイオセンサ31を用いて測定を行う場合の測定手順について説明する。測定装置は図2に示す第1実施形態と同様の装置を用いる。

【0107】まず、センサ検出部29がセンサ31の装着を検出すると制御回路25からの信号によってスイッチ28を28a側に接続し、端子部9・端子部10間に電圧0.1Vを印加する。この電圧が印加された状態で、開口部13のいずれかの場所に微量の血液や体液等の試料を接触させると、毛管現象により試料が吸引されて空間部12内に直ちに広がる。液体試料に接触した試薬層9は直ちに溶解して、酵素反応を開始する。この酵素反応の開始によって、電極反応電流が検出されるとともにフェリシアン化カリウムが還元されてフェロシアン化カリウムへの変化を開始する。

【0108】制御回路25は電極反応電流を検出するとスイッチ28を切り替えて非反転入力端子に電圧を印加しない状態とする。

【0109】酵素反応の開始から10秒後に、スイッチ28を28b側に切り替えて端子部9・端子部10間にフェロシアン化カリウム酸化電位である電圧0.6Vを印加する。電圧を0.6Vに変更してから5秒後から10秒後の酸化電流量を測定する。酸化電流量はフェロシアン化カリウム量に、フェロシアン化カリウム量は酵素反応量に、酵素反応量は基質量（試料中のグルコース量）にそれぞれ比例するので、酸化電流量の測定によって試料中のグルコース濃度を測定することができる。酵素反応開始から0.6V印加までの時間は、フェロシアン化カリウムの蓄積を待つためのものなので、試料、酵素の種類等に応じて適宜設定すればよい。また、電圧変更後の電流測定期間も反応に応じて適宜設定すればよい。

【0110】本実施形態は、作用極3と参照極4の2電極で構成しているが、さらに対極を設けて3電極で構成してもよい。このようにすれば、血液等の高抵抗の液体試料を定量する場合でも高精度の測定が可能となる。対極を設ける場合には、図2でオペアンプ26の非反転入力端子側に接続すればよい。作用極と参照極とを基板とカバー膜とに微小間隙を隔てて対向するように配置してもよい。

【0111】また、本実施形態では、基板及びカバー膜の開口部側の端部を半円形状としているが、このような形状に限られず、開口部から電極系が形成された空間部に試薬液を毛管現象により吸引できるような構成であれば、上述の方法により試薬層を形成することができる。開口部を構成する基板やカバー膜がいずれかに平行な方向にずれて配置されていてもよい。

【0112】基板、作用極、参照極は第1実施形態と同様の材料、形成方法を用いることができる。また、酵素及び電子伝達物質についても第1実施形態と同様の材料を選択することができる。絶縁膜32は独立の部材として形成する場合に限られず、空間形成膜33の接着剤や空間形成膜の溶着で兼ねることもできる。また、絶縁膜32の形成方法もスクリーン印刷に限られるものではない。

【0113】（第3の実施形態）図5に本発明の第3の実施形態に係るバイオセンサ41を示す。

【0114】図5（a）は分解斜視図、図5（b）は外観図、図5（c）は図5（b）のC-C断面図である。

【0115】第1の実施形態と同様の構成については同様の符号を用いて説明を省略する。

【0116】バイオセンサ41は、ポリエチレンテレフタレート製の絶縁性フィルムからなる基板2の片面上に電極系として作用極3と参照極4、及び試薬層5が積層して形成されている。作用極3と参照極4はいずれも同じカーボンを主とする材料からなり、それぞれ電極部5及び端子部9、10を絶縁性ペーストからなる絶縁層42により露出させている。電極部5上には、酵素を含む試薬液を塗布、乾燥し、試薬層5を形成する。血糖の定量時には、血液試料を試薬層5に滴下すればよい。

【0117】なお、バイオセンサ41の形状は図示のものに限定されず、基板2、作用極3、参照極4、絶縁層42、試薬層5の材料及び形成方法は、公知の材料、形成方法より適したものを使い選択することができる。

【0118】基板2、作用極3、参照極4は、第1実施形態と同様の材料、形成方法を用いることができる。

【0119】絶縁層42は紫外線硬化性あるいは熱硬化性の絶縁性ペーストから選ばれる。

【0120】試薬層5の酵素は、被定量物質によって適宜選択する必要があり、グルコースオキシダーゼ等第1実施形態と同様の物質を用いることができる。また、電子伝達物質としても、第1実施形態と同様に、フェリシアン化カリウム等を用いることができる。

【0121】上述のように、本発明においては、基板、電極の材料、形状、厚さ等は限定されるものではなく、絶縁層と試薬層5もその材料や組成、形状、厚さ、形成方法も適宜選定でき、プレーナ型酵素電極の用途、使用様態に応じて適宜設定すればよい。

【0122】（実施例）第3の実施形態の実施例として、血糖用バイオセンサ41について説明する。図6はバイオセンサ41の製造方法を説明する図である。

【0123】まず、基板2として長さ20mm、幅6mmで、一端が略半円形状となる略矩形状に裁断したポリエチレンテレフタレート厚さ180μmを準備する（図6（a））。基板2の片面上にスクリーン印刷によりカーボンペーストを塗布して焼成し作用極3、参照極4、リード部11、12及び端子部9、10を形成する

(図6 (b))。

【0124】次に、紫外線硬化タイプの絶縁性ペーストにより絶縁層42を形成し、電極部7及び端子部9, 10を露出させる(図6 (c))。絶縁層42は略半円形端部近傍に略円形状の孔42aを有する。

【0125】次に、孔42aから露出する電極部7上に少なくとも試薬液5μlを滴下し、50°C 1時間乾燥させて試薬層5とする(図6 (d))。試薬液の組成は、酵素グルコースオキシダーゼ0.2%, 電子伝達物質フェリシアン化カリウム1.0%, 支持材トレハロース2.0%である。本実施例では、孔42aから露出する電極部7及びこの上に形成される試薬層5により感応部が構成されている。

【0126】このように製造した血糖用プレーナ型バイオセンサ41を測定装置に装着し、スイッチ28を28aに切り替え、予め参照極4に接続する端子部10に対して作用極3に接続する端子部9に0.1Vの電圧を印加しておき、試薬層5に血液を滴下する。酵素反応が開始し電極反応電流が検出されるとスイッチ28を切り替えて非反転入力端子に電圧を印加しない状態とする。酵素反応開始から10秒後に端子部10に対して端子部9に電圧0.6Vを印加し、印加してから5秒後又は10秒後の電極出力により血糖を定量する。

【0127】リード部や端子部に低抵抗の材料を用いた場合やカーボンを含む材料でスクリーン印刷等ではなく低抵抗となるような形状に電極部、リード部、端子部を形成した従来技術と同様に、参照極に接続する端子部に対して作用極に接続する端子部に0.5Vを印加した場合に比べて、このように端子部10に対して端子部9に0.6Vの電圧を印加しておけば、高抵抗の端子部9, 10及びリード部11, 12における電圧降下分が見込まれているので、作用極3・参照極4間には所定の電圧を印加することができ、正確な測定が可能となる。

【0128】作用極3及び参照極4を同一の材料で一回の製造工程で形成すれば、製造コストの低減や製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化だけでなく、電極間の差異が少ない高精度のプレーナ型バイオセンサを生産でき、廉価なプレーナ型バイオセンサを提供することができる。上述のように、リード部11, 12及び端子部9, 10によって生じる電圧降下分を加えて端子部9, 10に電圧を印加することにより、廉価なプレーナ型バイオセンサを用いても高精度の測定が可能となる。

【0129】バイオセンサ41を用いて測定を行う測定装置についても図2に示す第1実施形態と同様のものを用いることができる。

【0130】(第4の実施形態)図7に本発明の第4の実施形態に係るプレーナ型バイオセンサ51を示す。

【0131】図7 (a)は分解斜視図、図7 (b)は外観図、図7 (c)は角型キャビラリ54の外観図、図7 (d)は角型キャビラリ54に血液試料を充填した状態

を示す図、図7 (e)は測定時のバイオセンサ51の外観図、図7 (f)は図7 (e)のD-D断面図である。

【0132】第1の実施形態と同様の構成については同様の符号を用いて説明を省略する。

【0133】本実施形態では、図7 (a)に示すように、略矩形状の基板(支持部材)52上にカーボンを主とする材料によって電極部7、リード部11, 12、端子部9, 10からなる導電性部材が一体に形成されており、リード部11, 12を保持材(保持部材)53によって液密に覆い、電極部7及び端子部9, 10を露出させる。保持材53はリード部11, 12とともに基板53の側面をも覆う断面略コの字形である。

【0134】図7 (b)に示すように露出した電極部7上に試薬層5を形成する。本実施形態では保持材によって露出した電極部7及び試薬層5によって感応部が構成される。

【0135】角型キャビラリ54は、図7 (d)に示すように断面略口の字形で、2つの開口部54a, 54bによって外部と連通する中空内部54cを有する筒状体である。

【0136】本実施形態では、血糖定量時に、血液試料を試薬層5に滴下するのではなく、図7 (d)のように別途角型キャビラリ54の中空内部54cに血液を充填しておき、図(e)のようにプレーナ型バイオセンサ51の試薬層5部分を角型キャビラリの開口部54bから中空内部54cに挿入することにより、血液試料55と試薬層5とを遭遇せしめる(図(e))。角型キャビラリ54の中空内部54cは試薬層5部分の基板52の大きさに合致するように製作されており、また、保持材53に当接することによって試薬層5の挿入部分の挿入方向の長さを規定している。なお、角型キャビラリ54の中空内部54cへの血液試料の充填は、いずれかの開口部54a, 54bを血液試料に接触させれば、いわゆる毛管現象により角型キャビラリ54の中空内部54cへ血液試料が容易に充填される。

【0137】(実施例)第4の実施形態の実施例として、血糖用バイオセンサについて説明する。

【0138】図8 (a)～(d)はバイオセンサ51の製造方法を説明する図である。

【0139】まず、基板52として長さ20mm、幅6mmに裁断したポリエチレンテレフタレート厚さ180μmを準備し(図8 (a))、片面上に作用極3、参照極4、リード部11, 12、端子部9, 10をカーボンを主たる材料とする導電性部材のスクリーン印刷により一体形成する(図8 (b))。

【0140】次に、ポリエチレンテレフタレート厚さ250μmからなる保持材53を接着剤で基板52上に装着し、作用極3、参照極4及び端子部9, 10を露出させる(図8 (c))。

【0141】次に、電極部7上に少なくとも試薬液5μ

1を滴下し、50°C 1時間乾燥させて試薬層5とする(図8 (d))。試薬液の組成は、酵素グルコースオキシダーゼ0.2%，電子伝達物質フェリシアン化カリウム1.0%，支持材トレハロース2.0%である。

【0142】このように製造した血糖用ブレーナ型バイオセンサ51を測定装置に装着し、スイッチ28を28aに切り替え、予め参照極4に接続する端子部10に対して作用極3に接続する端子部9に0.1Vの電圧を印加しておき、試薬層5を血液試料55が充填された角型キャビラリ54に挿入する。酵素反応が開始し電極反応電流が検出されるとスイッチ28を切り替えて非反転入力端子に電圧を印加しない状態とする。酵素反応開始から10秒後に端子部10に対して端子部9に電圧0.6Vを印加し、印加してから5秒後又は10秒後の電極出力により血糖を定量する。測定には、図2に示す第1実施形態に係る測定装置を用いることができる。

【0143】このように、保持材53によってリード部11, 12を液密に覆うことにより、絶縁層を設けなくても、リード部11, 12が酵素と試料との反応による電気化学現象に関与して測定に影響を及ぼすことはない。従って、絶縁膜の印刷やそれに伴う加熱、UV照射の絶縁層あるいは絶縁膜の形成工程を省略することができ、製造コストの低減や製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化だけでなく、個体間の差異が少ない高精度のブレーナ型バイオセンサを生産でき、廉価なブレーナ型バイオセンサの提供が可能である。

【0144】(第5の実施形態)図8に本発明の第5の実施形態に係るブレーナ型バイオセンサを示す。図8 (a)は分解斜視図、図8 (b)は外観図、図8 (c)は図8 (b)のE-E線断面図である。

【0145】バイオセンサ61はポリエチレンテレフタレート製の絶縁性フィルムからなる基板62の片面上に作用極63と参照極64が形成され、電極部67を規定するために絶縁層68をさらに形成し、電極部67上に試薬層65が積層して形成されている。

【0146】作用極63と参照極64からなる電極部67は、いずれも同じカーボンを主とする材料からなる一体の導電性部材の端部に設けられている。測定装置に接続される端子部69, 70と作用極63, 参照極64とを接続するリード部71, 72を絶縁層65により被覆し、端子部69, 70が露出している。作用極64及び参照極64上には、少なくとも酵素と保持材としての低分子化合物及び試料中の異物が電極部67に吸着して出力が低くなるのを防ぐための微小片73を含む溶液を塗布あるいは滴下乾燥し、試薬層65を形成する。

【0147】血糖の定量時には、図9 (a)に示すように、液体試料としての血液試料74を試薬層65に滴下すればよい。本実施形態では、絶縁層68によって基板62の電極部67側に露出した領域に電極部67及び試薬層65からなる感応部が形成されている。

【0148】血液試料74が試薬層65に滴下されると、図9 (b)に示すように微小片73以外の試薬成分は血液試料によって溶解されるが、微小片73だけは電極部67近傍に残留する。血糖測定の場合、一般的には血液試料中の血球75が電極部67に付着するため、血球の多少(すなわちヘマトクリットの高低)によって電流値が変動する問題があるが、電極部67近傍に残留する微小片73の作用によって血液試料中の血球75が電極部67に付着することを防ぐことができるので、ヘマトクリットの高低による電流値の変動を抑制することができる。

【0149】なお、バイオセンサ61の形状は図示のものに限定されず、基板62、作用極62、参照極63、絶縁層68の材料及び形成方法は、公知の材料、形成方法より適したものを選択することができる。

【0150】例えば、基板62の材料としては、上述のポリエチレンテレフタレート以外に、ポリエチレンナフタレート、ポリエチレンサルファイト、ポリカーボネート、ポリアリルレート、ポリエーテルサルファイト、ポリイミド等からなる樹脂シート、さらには、プラスチック、セラミックス、ガラス薄板、紙等から選択することができる。

【0151】また、作用極63、参照極64は量産に適したスクリーン印刷法で形成したが、白金、金、銀、塩化銀、鉄、亜鉛、ニッケル、パラジウム等の電極材料を蒸着法、スパッタリング法、メッキ法、イオンプレーティング法などの薄膜形成法でも製造できる。本実施形態のように作用極63、参照極64、それぞれのリード部71, 72及び端子部69, 70を同一材料にて形成すれば、形成工程を簡略化して製造コストを低減することができる。

【0152】また、試薬層65の酵素は、被定量基質によって適宜選択する必要があり、グルコースオキシダーゼ、コレステロールオキシダーゼ、ウリカーゼ、ビルビン酸オキシダーゼ等が挙げられる。試薬層65を容易に層状に形成するための保持材は低分子化合物で、好ましくは、単糖類、二糖類及び三糖類から選ばれる1種の化合物または2種以上の混合物である。あるいは、アミノ酸から選ばれる1種の化合物または2種以上の混合物である。なお、言及するまでもないが、酵素反応に関与する物質や酵素反応を阻害する物質、例えば、グルコースオキシダーゼを用いた際のブドウ糖などは保持材には採用できない。また、試薬層65へは、電極反応によっては酵素だけでなく、フェリシアン化カリウムやフェロセン化合物、p-ベンゾキノン等の電子伝達物質の添加が必要である。当該試薬層65の形成は、通例、滴下した試薬液の乾燥によって行うが、スクリーン印刷法なども適宜選択可能であり、さらに強固な膜化のために適切な低分子化合物を添加することも可能である。

【0153】さらに、試薬層65中に添加する微小片7

3は、血液試料中の血球75が電極部67に付着することを防ぐことによって、ヘマトクリットの高低による電流値の変動を抑制する作用があり、その材質は、ジビニルベンゼン樹脂、ナイロン樹脂、ウレタン樹脂、メラミン樹脂等が挙げられる。しかし、これらに限定せずとも試薬層の形成方法や溶媒、試薬成分等との関連から最適な材質を選択すればよい。また、微小片73の形状についても、好ましくは球状または偏平球等適宜選択すればよい。微小片73の比重については、その材質に依存する面もあるが、試薬層の形成方法やプロセスに見合った比重のものを選択すればよい。さらに、2種類以上の異なる微小片を添加するようにしてもよい。

【0154】絶縁層68は、レジストペーストをスクリーン印刷することにより形成した。絶縁層68によってリード部71、72を覆うことにより、リード部71、72が酵素と試薬との反応による電気化学現象に関与して測定に影響を及ぼすことはない。

【0155】上述のように、本発明においては、基板62、電極の材料、形状、厚さ等は限定されるものではなく、プレーナ型酵素電極の用途、使用態様に応じて適宜選定、設定すればよい。電極部67、リード部71、72、端子部69、70の少なくともいずれかを別材料にて形成するようにしてもよい。

【0156】(実施例) 第5の実施形態の実施例として、血糖用バイオセンサ61について説明する。図11は、バイオセンサ61の製造方法を説明する図である。【0157】まず、基板62として長さ20mm、幅6mmに裁断した厚さ250μmのポリエチレンテレフタレートを準備し(図11(a))、片面上に作用極63、参照極64を形成する(図11(b))。次に、作用極63及び参照極64の面積を規定して電極部67を形成するために絶縁層68を形成する(図11(c))。

【0158】次に、少なくとも電極部67上に少なくとも試薬液10μlを滴下し、摂氏40度下で乾燥させて試薬層(反応層)65とする(図11(d))。試薬液の組成は、酵素グルコースオキシダーゼ200U/mI、電子伝達物質フェリシアン化カリウム0.02g/mI、支持材トレハロース0.55g/mIであり、この液に微小片としてジビニルベンゼン樹脂を主成分とするマイクロビーズを0.05g/mI相当添加・分散させる。

【0159】上述のように製造した血糖用プレーナ型バイオセンサを、例えば図2の概略構成を有する測定装置に装着し、スイッチ28を28aに切り替え、予め参照極64に接続する端子部70に対して作用極63に接続する端子部69に0.1Vの電圧を印加しておき、試薬層65に血液を滴下する。酵素反応が開始し電極反応電流が検出されるとスイッチ28を切り替えて非反転入力端子に電圧を印加しない状態とする。酵素反応開始から

110秒後に端子部70に対して端子部69に電圧0.8Vを印加し、印加してから10秒後または30秒後の電極出力により血糖を定量する。

【0160】なお、測定条件は、酵素や液体試料に応じて適宜設定することができ、上述の条件に限られるものではない。

【0161】本実施例では、微小片を含む試薬層65を1回の工程で形成しているが、電極系67及び絶縁層68を形成した基板62上に(図11(c))、微小片35を添加・分散させた溶液を塗布あるいは滴下して乾燥させて微小片層76を形成し(図11(e))、微小片層76上に酵素を含む試薬液を塗布あるいは滴下して乾燥させ試薬層77を形成するようにしてもよい(図11(f))。このとき、微小片層76に2種類以上の微小片を添加・分散させてもよいし、試薬液に微小片76中の微小片と異なる種類の微小片を添加・分散させたものを用いることもできる。

【0162】

【発明の効果】第1の発明によれば、少なくとも酵素を含む反応層を形成するために低分子化合物を添加すれば、反応層を容易に層状あるいは膜状に形成することができる。従って、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異の少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。また、低分子化合物は反応層を固化して形成する以前の液体の状態で溶解し易く、反応層を形成したのちでも血液等の液体試料の溶解が高分子化合物を添加した場合に比べて早いので測定に要する時間を短縮することができる。

【0163】第2の発明によれば、反応層を低分子化合物を含む1層に形成し、あるいは反応層を複数の層から形成し、そのうちに低分子化合物を含む層を含むようにしても第1の発明と同様の効果が得られる。

【0164】第3の発明によれば、低分子化合物として、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物を選択することにより、第1又は第2の発明と同様の効果が得られる。

【0165】第4の発明のように低分子化合物を含む反応層を1回の塗布や印刷等の工程により形成するようすれば、製造工程を簡略化することができる。低分子化合物を添加すれば、反応層を容易に層状あるいは膜状に形成することができるので、1回の工程で反応層を形成することができ、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異の少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。また、低分子化合物は反応層を固化して形成する以前の液体の状態で溶解し易く、反応層を形成したのちでも血液等の液体試料の溶解が高分子化合物を添加した場合に比べて早いので測定に要する時間を短縮するこ

とができる。

【0166】第5の発明によれば、開口部を反応層の成分を含む液体に接触させて、毛管現象によって吸引させて固化させることにより、反応層を容易に形成することができるので、製造工程を簡略化して、廉価なバイオセンサを提供することができる。また、電極系や空間部等の部分を形成した後に反応層を形成することができるので、反応層が熱や薬品等の影響を受けることがなく、高精度のバイオセンサを提供することができる。

【0167】第6の発明によれば、開口部を反応層の成分を含む液体に接触させて、毛管現象によって吸引させて固化させることにより、反応層を容易に形成することができるので、製造工程を簡略化して、廉価なバイオセンサを提供することができる。また、電極系や空間部等の部分を形成した後に反応層を形成することができるので、反応層が熱や薬品等の影響を受けることがなく、高精度のバイオセンサを提供することができる。

【0168】第7の発明によれば、作用極、参照極、それぞれのリード部及び端子部をカーボンペーストのスクリーン印刷等のように同一材料からなる薄膜状の部材によって形成した場合に、所定の電圧に端子部及びリード部の抵抗によって生じる電圧降下分を加えて、端子部に加えることにより、作用極・参照極間には所定の電圧が安定して印加されるようになり、装置を複雑化、大型化させることなく、高精度の測定が可能となる。また、作用極、参照極、それぞれのリード部及び端子部を同一材料からなる薄膜状の部材によって形成すれば、製造コストを低減することができるので、廉価で高精度のバイオセンサを提供することができる。

【0169】第8の発明のように、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材のうち電極系に隣接する部位を保持部材によって液密に覆うようにすれば、液体試料を感応部に供給しても、導電性部材の電極系以外の部位に接触して電気化学現象の検知に影響することはないので、従来必要であった絶縁層、絶縁膜が不要となり、製造コストを低減することができる。また、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異が少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。

【0170】第9の発明のように、少なくとも作用極と参照極とを備えた電極系を一端に有する導電性部材のうち電極系に隣接する部位を保持部材によって液密に覆うようにすれば、液体試料を感応部に供給しても、導電性部材の電極系以外の部位に接触して電気化学現象の検知に影響することはないので、従来必要であった絶縁層、絶縁膜の形成工程が不要となり、製造工程を簡易化し、製造コストも低減することができる。これに伴う量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異が少ない高精度のバイオセンサを生産できる。

【0171】第10の発明によれば、反応層に微小片を

添加することによって、電極系に試料中の異物が付着して反応電流が小さくなることを一様に防ぎ、基質の濃度に比例した反応電流を精度よく検知することができ、個体間の差異を極めて小さいものとすることができます。

【0172】第11の発明のように少なくとも酵素を含む反応層を形成するために低分子化合物を添加すれば、反応層を容易かつ一様に形成することができる。また、低分子化合物を添加した反応層は、血液などの液体試料による溶解が高分子化合物を添加した場合に比べて早いので、測定に要する時間を短縮することができる。さらに、反応層に微小片を添加しているので、電極系に試料中の異物が付着して反応電流が小さくなることを一様に防ぐことができ、基質の濃度に比例した反応電流を精度よく検知することができ、個体間の差異を極めて小さいものとすることができます。従って、製造工程の簡易化による量産の容易化、効率化のみならず、個体間の差異の少ない高精度のバイオセンサを生産でき、これを廉価で提供することができる。

【0173】第12の発明によれば、例えば、血液中の赤血球とほぼ同程度の大きさの微小片を用いることによって、血液試料中の赤血球が電極系上に吸着されるのを有効に防止することができる。

【0174】第13の発明によれば、個々の微小片の大きさや形状を容易にそろえることができ、電極系上への異物の吸着防止効果をさらに高めることができる。

【0175】第14の発明によれば、微小片を反応層内あるいは電極系上に均一にかつ安定的に分散させて形成することができる。

【0176】第15の発明によれば、例えば、異なる大きさを有する2種類以上の微小片を用いて微小片間の隙間を密にすることにより、あるいは複数の微小片層を形成することにより、電極系上への異物の付着防止効果をさらに高めることができます。

【0177】第16の発明のように、低分子化合物としては、前記低分子化合物が、単糖類、二糖類、三糖類及びアミノ酸のいずれかから選択された1種の化合物又は2種類以上の低分子化合物の混合物を用いることができる。

【0178】第17の発明によれば、反応層を形成する以前の段階で、予め微小片を均一に分散させてから反応層を形成することができる。従って、一回の工程で微小片を含む反応層を形成することができ、しかも反応層中に含まれる微小片の数や分布状態を一定にすることができるので、試料中の異物の電極系上への吸着を防止する効果も一定となり、極めて高精度のバイオセンサを効率的に大量に、かつ廉価で提供することができる。

【0179】第18の発明のように微小片を電極系上に予め形成しておくことにより、試料中の異物の電極系上への吸着を防止する効果を向上させることができ、より高精度のバイオセンサを供給することができる。

【0180】第19の発明によれば、例えば、異なる大きさを有する2種類以上の微小片を用いて微小片間の隙間を密にすることにより、電極系上への異物の付着防止効果をさらに高めることができる。

【0181】第20の発明によれば、複数の微小片層を形成することにより、試料中の異物の電極系上への吸着を防止する効果をさらに向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】図1(a)は本発明の第1の実施形態に係るバイオセンサの分解斜視図、図1(b)は同外観図、図1(c)は図1(b)のA-A断面図である。

【図2】図2は本発明の第1の実施形態に係るバイオセンサを用いて測定を行う測定装置の主要部の概略構成を示すブロック図である。

【図3】図3(a)は本発明の第2の実施形態に係るバイオセンサの上面図であり、図3(b)は図3(a)のB-B断面図である。

【図4】図4(a)～(e)は本発明の第2の実施形態に係るバイオセンサの製造方法を説明する図である。

【図5】図5(a)は本発明の第3の実施形態に係るバイオセンサの分解斜視図、図5(b)は同外観図、図5(c)は図5(b)のC-C断面図である。

【図6】図6(a)～(d)は本発明の第3の実施形態に係るバイオセンサの製造方法を説明する図である。

【図7】図7(a)は本発明の第4の実施形態に係るバイオセンサの分解斜視図、図7(b)は同外観図、図7(c)は本発明の第4の実施形態に係る角型キャビラリの外観図、図7(d)は同角型キャビラリに血液試料を充填した状態を示す図、図7(e)は測定時のバイオセンサの外観図、図7(f)は図7(e)のD-D断面図である。

【図8】図8(a)～(d)は本発明の第4の実施形態に係るバイオセンサの製造方法を説明する図である。

【図9】図9(a)は本発明の第5の実施形態に係るバイオセンサの分解斜視図、図9(b)は同全体斜視図、図9(c)は図9(b)のE-E断面図を示す。

【図10】図10(a)は本発明の第5の実施形態に係るバイオセンサに血液試料を滴下する状態を示す図、図10(b)は同バイオセンサの試薬層に血液試料が供給されたときの試薬層中の微小片及び血液試料中の血球の状態を模式的に示した図である。

【図11】図11は第5の実施形態に係るバイオセンサの製造方法を説明する図である。

【図12】図12は第1の従来技術に係るバイオセンサの分解斜視図である。

【図13】図13(a)～(e)は第1の従来技術に係るバイオセンサの製造方法を示す図である。

【図14】図14(a)は第2の従来技術に係るバイオセンサの分解斜視図、図14(b)は同外観図、図14(c)は図14(b)のF-F断面図である。

【図15】図15は第2の従来技術に係るバイオセンサの製造方法を示す図である。

【図16】図16は第3の従来技術に係るバイオセンサの分解斜視図である。

【図17】図17は第3の従来技術に係るバイオセンサの製造方法を示す図である。

【図18】図18は第4の従来技術に係るバイオセンサの分解斜視図である。

【図19】図19は第4の従来技術に係るバイオセンサの製造方法を示す図である。

【符号の説明】

1, 31, 41, 51, 61 バイオセンサ

2, 52, 62 基板

3, 63 作用極

4, 64 参照極

5, 65, 77 試薬層

6, 53 保持材

7, 67 電極部

9, 10, 69, 70 端子部

11, 12, 71, 72 リード部

32 絶縁膜

33 空間形成膜

34 カバー膜

35 空間部

36 開口部

37 試薬液

42, 68 絶縁層

54 角型キャビラリ

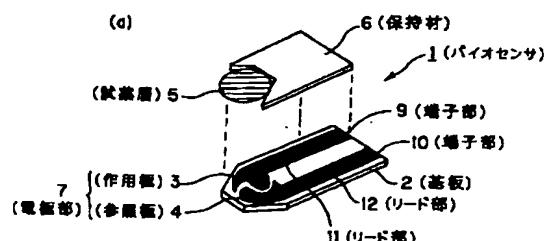
55, 74 血液試料

73 微小片

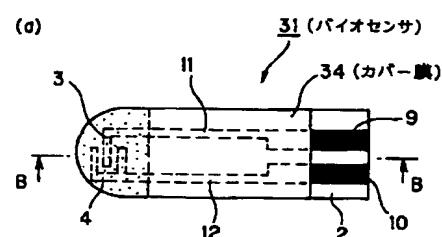
75 血球

76 微小片層

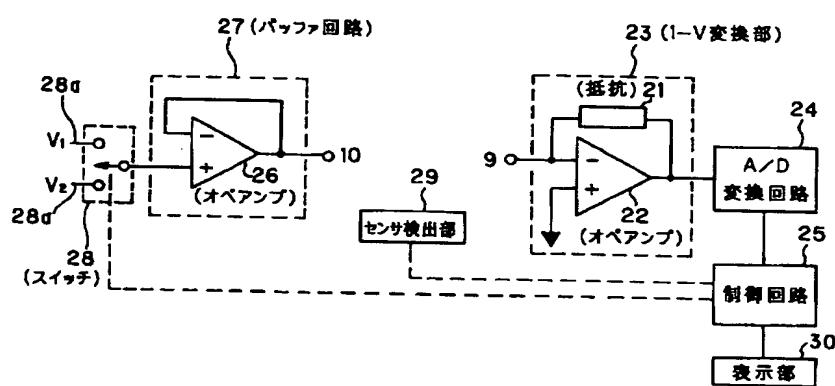
【図1】



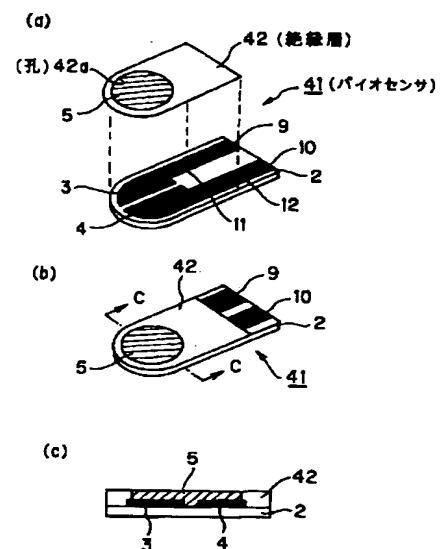
【図3】



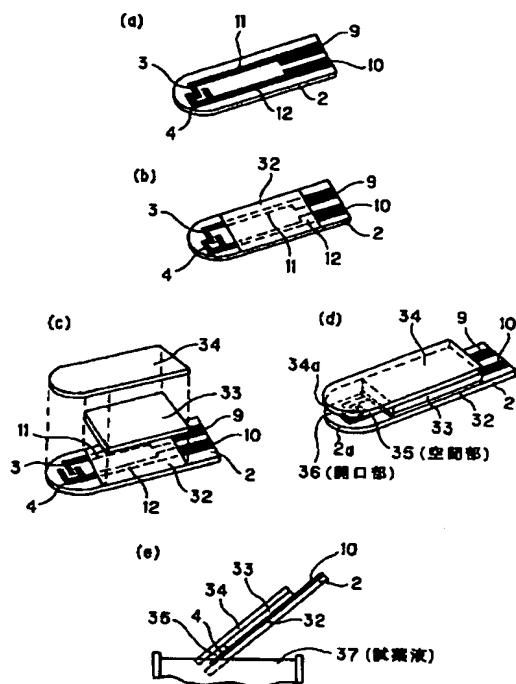
【図2】



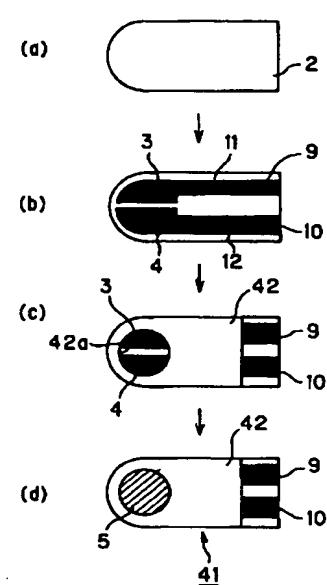
【図5】



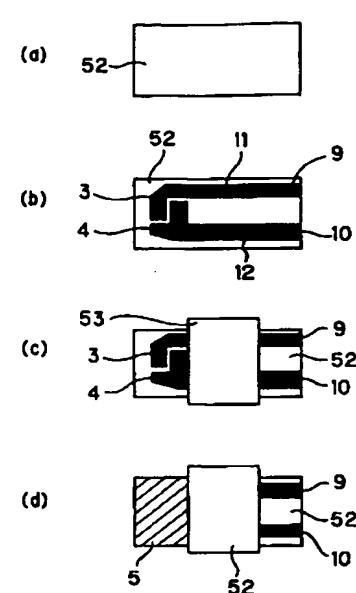
【図4】



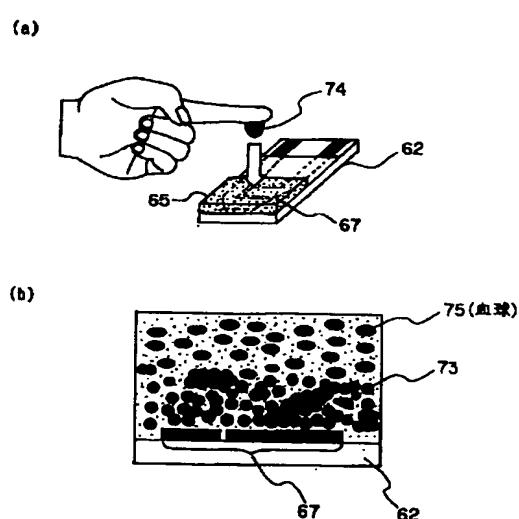
【図6】



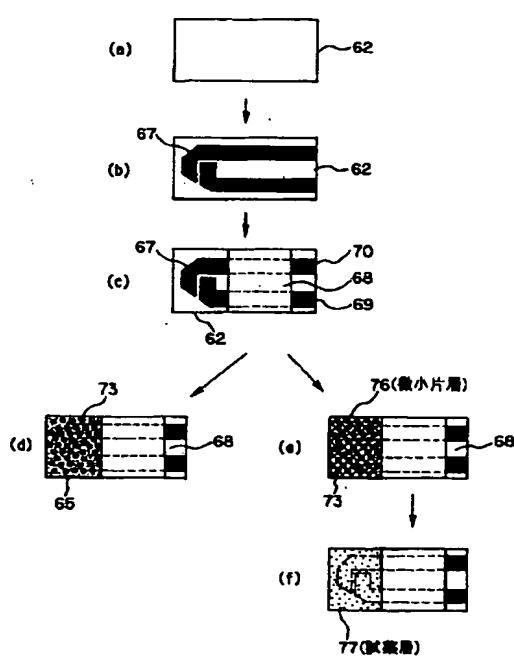
【図8】



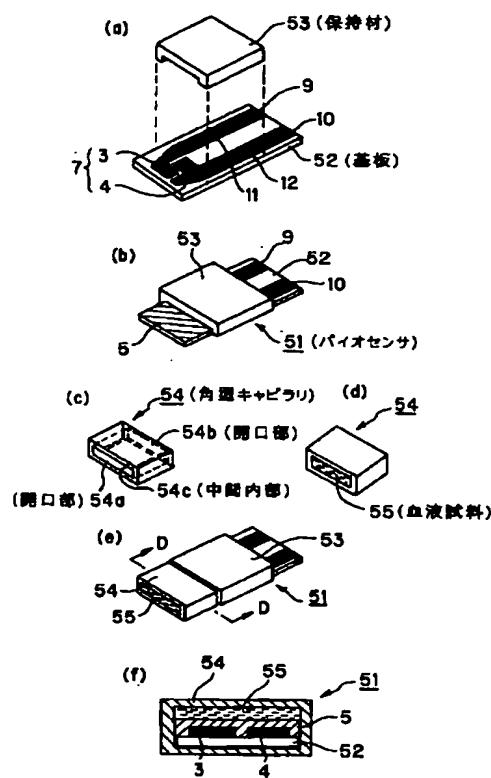
【図10】



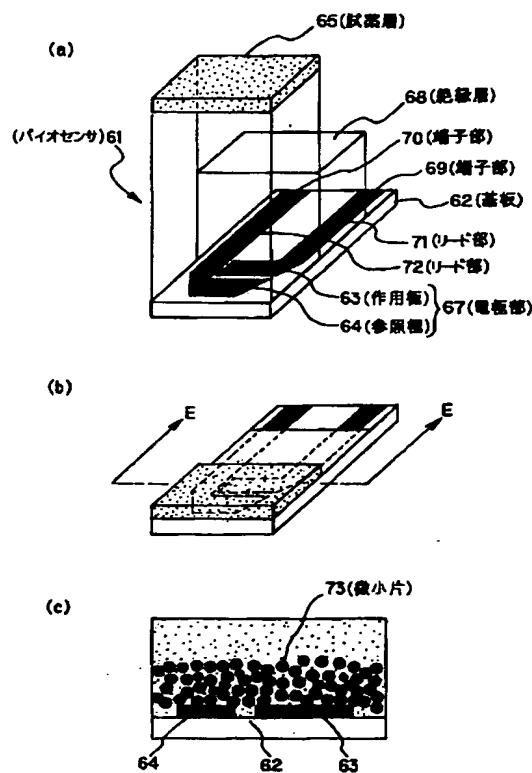
【図11】



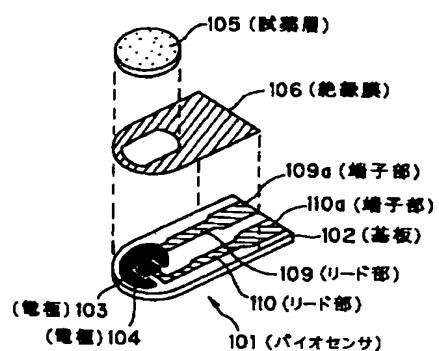
【図7】



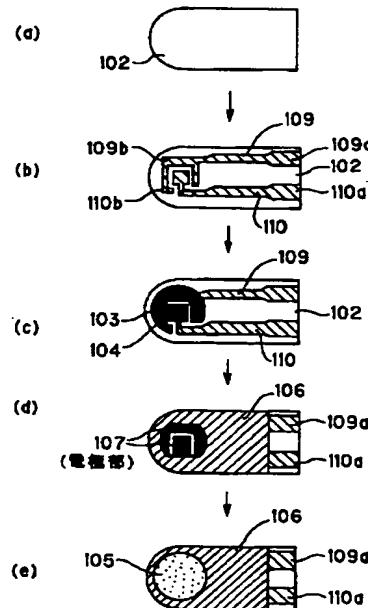
【図9】



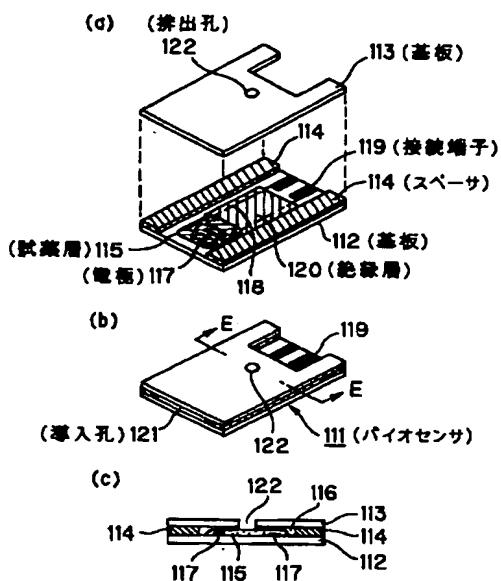
【図12】



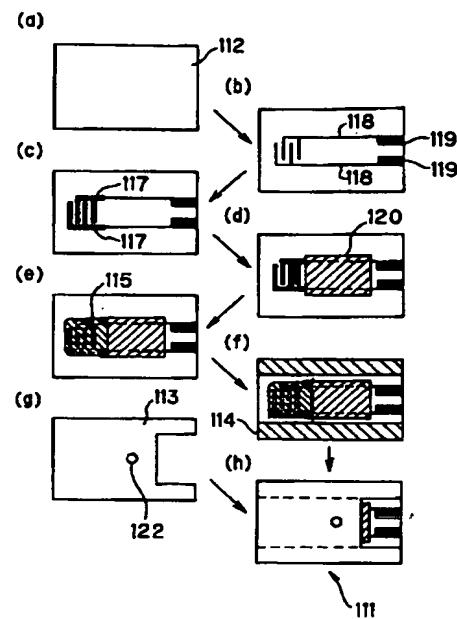
【図13】



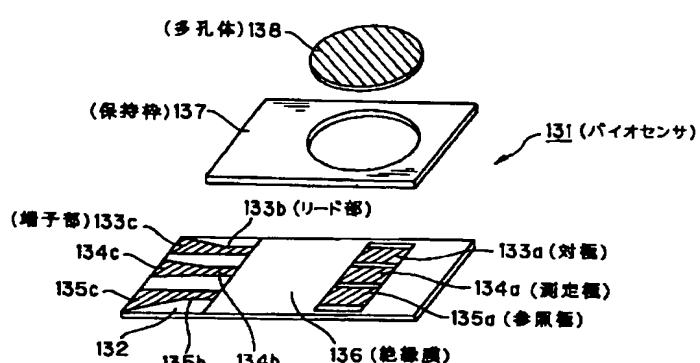
【図14】



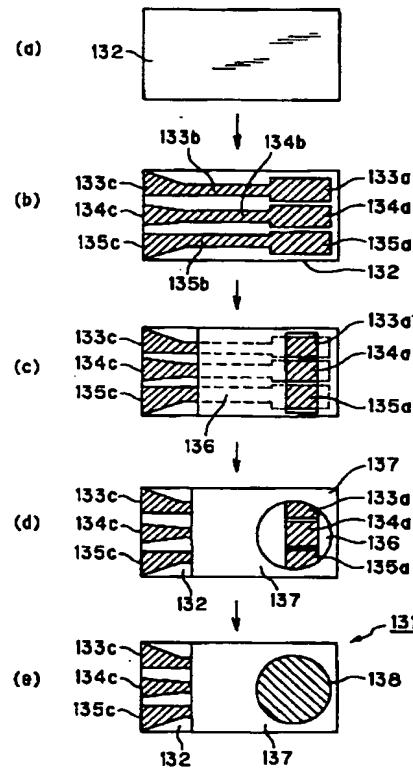
【図15】



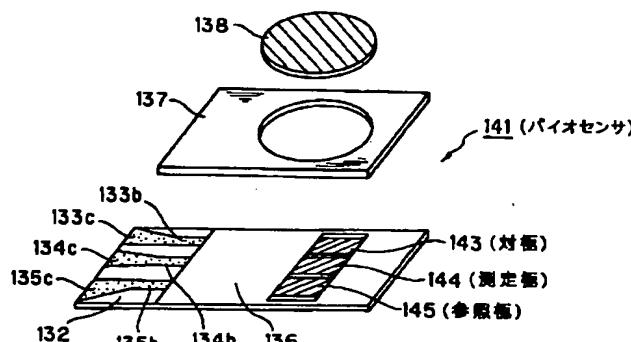
【図16】



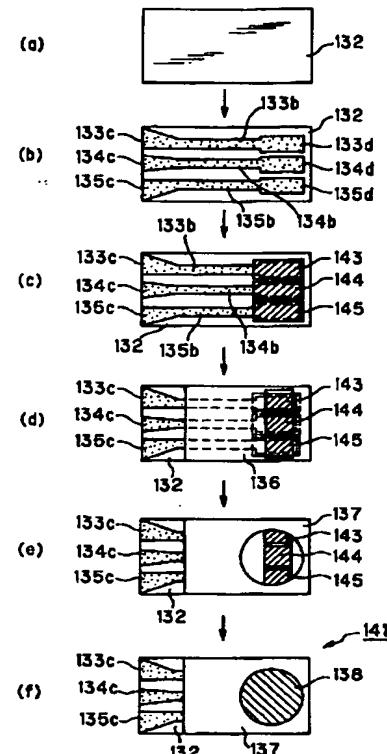
【図17】



【図18】



【図19】



フロントページの続き

(72) 発明者 迫田 勇策

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所内

(72) 発明者 荒井 真人

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所内

(72) 発明者 小椋 俊彦

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所内

(72) 発明者 時田 宗雄

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所内

(72) 発明者 渡沢 耕一

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所内

(72) 発明者 深尾 明広

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所内

(72) 発明者 田中 伸哉

京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町24番地
株式会社オムロンライフサイエンス研究所内